FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

POUR

N° 723

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves COUËDIC

Né le 24 Mars 1939, à Bayeux (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1966

ASSOCIATION RADIO-CHIMIOTHERAPIQUE DANS LE CANCER INOPERABLE DE L'ŒSOPHAGE

Président : M. DESGREZ, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves COUËDIC

Né le 24 Mars 1939, à Bayeux (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1966

ASSOCIATION RADIO-CHIMIOTHERAPIQUE DANS LE CANCER INOPERABLE DE L'ŒSOPHAGE

Président : M. DESGREZ, Professeur

UNIV. LEIDEN BIBL.

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.) Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.) Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.) Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie .. .. CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique .. GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie . .. .. VOURC'H (G.)
Bactériologie .. .. .. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale . .. CARTIER (P.)
GONNARD (P.)
Biologie médicale .. .. HARTMANN (L.)

Hématologie .. .. .. BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses . .. DUPONT (V.)
Physique médicale .. .. COURSAGET (J.)
GREMY (F.)
Physiologie . .. . GIRARD (Fr.)
Stomatologie .. .. .. CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique .. .. .. CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MES FILS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Henri DESGREZ

Professeur de la Chaire de Radiologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur P. JACOB

Directeur du Centre Régional de Lutte contre le Cancer, de Caen

En remerciement pour toutes les facilités qui nous furent accordées pour accomplir ce travail dans le Centre qu'il dirige.

A Monsieur le Docteur J. ROBILLARD

Chef de Service de Curiethérapie et de Radio-Isotopes
au Centre Anticancéreux de Caen

Qui nous a inspiré et aidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il nous permette de lui adresser ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE CAEN

A MES MAITRES
DE L'EXTERNAT A L'HOPITAL DE CAEN

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage représente, dans le département du Calvados, la tumeur maligne masculine la plus fréquente [25, 37]. Depuis un peu plus de cinq ans, lorsque cette affection est jugée inopérable, elle est traitée au Centre Anticancéreux de Caen par télécobalthérapie.

En 1963, P. Jacob, J.S. Abbatucci et J. Robillard ont publié les résultats obtenus [24], comparant deux lots de malades : les uns traités au 200 kV, les autres au cobalt 60. La supériorité de ce dernier fut démontrée en ce qui concerne les améliorations immédiates et le confort du malade pendant le traitement ; mais, bien que le recul ait été insuffisant à cette époque, les résultats à long terme ne semblaient guère être meilleurs qu'avec la radiothérapie conventionnelle. De même, certains malades avaient été soumis à une chimiothérapie anticancéreuse (dérivé de la thiocolchicine, cyclophosphamide) en association avec le traitement radiothérapique : là encore, malgré une légère amélioration des pourcentages de survie à six mois, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. D'ailleurs, il semble que la chimiothérapie n'ait jamais donné de résultats appréciables dans le cancer de l'œsophage [48].

Cependant, l'apparition d'un nouvel agent cytostatique dérivé de la méthyl-hydrazine, dont le mode d'action est particulier, nous a incité à l'utiliser dans le traitement de cette affection maligne, en association avec la télécobalthérapie.

Pour ce faire, notre étude porte sur 80 cas d'épithélioma de l'œsophage répartis en deux lots :

— 41 malades ont été traités par le cobalt seul ;

— 39 l'ont été par l'association cobalt + méthyl-hydrazine.

MOTIFS ET BUTS DE LA THESE

Les auteurs ont surtout utilisé la méthyl-hydrazine pour le traitement de la maladie de Hodgkin, de divers hématosarcomes et leucémies [2, 9, 11, 16, 23, 29, 30, 31, 35, 47] et les résultats obtenus, notamment dans la lymphogranulomatose maligne, sont fort appréciables. Ainsi, P. Obrecht, K.H. Strickstrock et H. Weibleder, à propos de 18 malades atteints de cette maladie, ont obtenu des rémissions plus ou moins complètes dans 78 % des cas, ce qui classe ce produit parmi les cytostatiques les plus efficaces [35].

En ce qui concerne les tumeurs solides, les travaux sont moins nombreux et les résultats, bien que moins intéressants, ont été positifs dans un certain nombre de cas.

G. Martz, de Zurich, a obtenu quelques rémissions dans des cas de carcinome bronchique [29].

J. Guijosa, L. Baena, M. Gosalvez et D. Gonzalez signalent une régression spectaculaire dans un cas de carcinome ovarien [16].

E. Aron et P. Groussin, de Tours, ont enregistré des améliorations spectaculaires dans 3 cas de cancer du pancréas ; ils n'ont obtenu aucun résultat dans les cancers de l'œsophage (mais le nombre de malades soumis au traitement chimiothérapique n'est pas précisé [2]).

G. Brulé, J.R. Schlumberger et C. Griscelli [7], à propos de 50 malades porteurs de tumeurs solides néoplasiques, ont obtenu des résultats objectifs dans un certain nombre de cas, notamment dans les localisations broncho-pulmonaires primitives et secondaires : sur 19 cancers bronchiques, ils ont relevé 13 améliorations objectives (il faut signaler que certains malades avaient reçu également du 5-fluoro-uracile). Sur 12 cancers du sein, ils ont obtenu 2 améliorations objectives, cependant, les auteurs font remarquer que les 10 autres cas étaient désespérés, étant à un stade terminal de leur évolution. G. Brulé et collaborateurs ont également utilisé le produit chez un malade atteint de cancer épidermoïde de l'œsophage : le résultat a été nul.

P. Jacob, J.S. Abbatucci et J.P. Viallaneix ont essayé le produit en association avec la télécobalthérapie dans 11 cas de cancers pharyngo-laryngés et dans 11 cas de cancers du col utérin ; pour ces derniers, il a semblé aux auteurs que le méthyl-hydrazine améliorait la radio-sensibilité des tumeurs. P. Jacob et collaborateurs ont aussi utilisé le produit chez 6 malades porteurs de cancers œsophagiens : les résultats ont été fort décevants, ils n'ont en effet obtenu aucun effet objectif [23].

Le travail réunissant le plus grand nombre d'observations de tumeurs solides traitées par la méthyl-hydrazine a été réalisé par Y. Kenis, J. de Smedt et H.J. Tagnon [27], il groupait 94 cas. Les auteurs sont arrivés à la conclusion suivante : la méthyl-hydrazine est active dans environ 10 % des cas de tumeurs solides. Ils ont obtenu un effet objectif certain dans 3 cas d'épithélioma de la tête et du cou, 3 cas de cancer du poumon, 1 cas de carcinome de l'ovaire, 1 cas de carcinome du côlon et 1 épithélioma épidermoïde d'origine inconnue.

Parmi les 94 cas étudiés par Y. Kenis et coll., il n'y a aucun cancer de l'œsophage ; en effet, dans un précédent travail [26], Y. Kenis, analysant les tumeurs solides susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie, ne fait pas figurer cette localisation.

Au total, à notre connaissance, les cas de cancer de l'œsophage ayant été soumis au traitement par la méthyl-hydrazine sont peu nombreux, et il semble que seuls P. Jacob, J.S. Abbatucci et J.P. Viallaneix [23] aient essayé (dans 6 cas seulement) l'association chimio-radiothérapique. Or, K. Berneis, W. Bollag, M. Kofler et H. Luthy ont démontré que les radiations ionisantes et ce dérivé de la méthyl-hydrazine agissaient en synergie [5]; c'est pour cette raison que nous avons entrepris ce travail, afin de voir si les résultats obtenus par cobalthérapie dans les cancers de l'œsophage pouvaient être améliorés par l'association de cet agent cytostatique original.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT

Selon Jessica THOMPSON [46], l'existence des tumeurs œsophagiennes a été suspectée il y a fort longtemps : GALEN (131-200) signalait déjà la possibilité d'une tumeur obstruant partiellement ou entièrement l'œsophage. Mais, durant de longs siècles, aucune méthode de traitement ne fut proposée.

Ce n'est que durant la seconde moitié du XVIII[e] siècle que diverses formes de traitement commencèrent à être essayées.

En 1767, Nicholas MUNCKLEY [46] utilisait une méthode qui consistait à faire avaler du mercure à ses patients présentant une dysphagie, et il a rapporté quelques cas de guérisons complètes ! On ne peut que douter de la nature des lésions responsables de cette dysphagie, bien que N. MUNCKLEY pensât ne traiter que des lésions malignes.

L'INTUBATION ŒSOPHAGIENNE PALLIATIVE

Durant de nombreuses années, la chirurgie œsophagienne est demeurée très hasardeuse et les procédés d'intubation ont été à l'honneur, et ils sont parfois même encore utilisés dans certaines circonstances.

Divers types de tubes ont été décrits par Norman C. TANNER [45].

SYMONDS, en 1887, a été le premier à réaliser avec succès une intubation œsophagienne au moyen d'un tube qui porte son nom. Il s'agissait d'un tube en caoutchouc dont l'extrémité supérieure était conique et qui était maintenu en place grâce à un fil de soie qui ressortait par le nez ou par la bouche et qui était fixé à une oreille.

GUISEZ, en 1914, utilisa un autre type de tube dont l'avantage sur le précédent était de pouvoir être introduit sous contrôle de la vue.

Vers 1924, le tube de Souttar (tube métallique souple) commença à être utilisé et l'est encore d'ailleurs. Le reproche majeur que l'on pouvait faire à ces tubes était le risque de perforation œsophagienne que l'on courait lors de leur mise en place ; c'est pour pallier ces inconvénients que Mousseau, Le Forestier, Barbin et Hardy mirent au point, en 1956 [33], un tube plastique (en néoplex) qui rappelle le tube de Symonds mais dont l'extrémité inférieure se prolonge par un long cathéter qui permet un franchissement plus aisé et moins dangereux de l'œsophage au niveau de la tumeur et qui est poussé jusque dans l'estomac. Après une gastrostomie, ce cathéter est tiré jusqu'à ce que l'extrémité supérieure conique du tube vienne buter sur la tumeur. La partie inférieure inutile du tube est coupée et enlevée, puis on referme la gastrostomie. Le tube de Célestin, utilisé en 1959, n'est qu'une modification du tube de Mousseau-Barbin.

L'avantage incontestable de cette intubation palliative est qu'elle permet au malade de déglutir sa salive, problème qui n'est pas résolu au moyen d'une gastrostomie par exemple.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le premier geste chirurgical portant sur l'œsophage pour une tumeur maligne semble remonter à 1766 [46], année au cours de laquelle la première œsophagostomie fut réalisée par un chirurgien inconnu. Le cas a été rapporté quelque vingt années plus tard par M. Taranget : il s'agissait d'une religieuse, et « elle vécut seize mois avec cet heureux artifice ».

En 1846, Walshe pensait que l'œsophagostomie était le seul moyen chirurgical réalisable pour le cancer de l'œsophage supérieur.

C'est en 1849 [46] que Charles-Emmanuel Sédillot, de Strasbourg, réalisa la première gastrostomie chez un malade atteint d'un cancer de l'œsophage thoracique.

Czerny, en 1877, fit faire un grand pas à la chirurgie œsophagienne en réalisant la première œsophagectomie.

Selon Norman C. Tanner [44], Gosset, en 1903, posa les principes du rétablissement de la continuité digestive par anastomose gastro-œsophagienne.

En 1908 [44], F. Voelcker réalisa avec succès une résection du cardia suivie d'anastomose œsogastrique.

Trotter [44], en 1913, décrivit comment les tumeurs affectant seulement une partie de la circonférence œsophagienne pouvaient être enlevées par excision locale, une plastie pouvant être faite au moyen de lambeaux cutanés pris au niveau du cou.

La même année, Torek, chirurgien allemand émigré aux Etats-Unis, fut le premier à réaliser avec succès une œsophagectomie pour un cancer médio-thoracique sans rétablissement de la continuité digestive avec œsophagostomie et gastrostomie définitives. La malade de Torek avait soixante-sept ans au moment de l'intervention et elle vécut ainsi quatorze ans, elle mourut de broncho-pneumonie sans récidive de son cancer [38].

Au cours des années suivantes, les opérations se soldaient le plus souvent par des échecs complets, ces échecs provenant des difficultés techniques et notamment de la voie d'abord trans-thoracique, mais aussi des complications pulmonaires post-opératoires. Le problème de réaliser avec sécurité la continuité digestive après l'œsophagectomie se posait également avec acuité.

C'est en 1938 que Adams et Phemister [44] réalisèrent avec succès la première œsophagectomie avec rétablissement de la continuité digestive par anastomose gastro-œsophagienne intra-thoracique dans le même temps opératoire. En fait, il semble plutôt qu'il faille attribuer cette méthode au Japonais Ohsawa, qui l'utilisa en 1933.

Les risques de fuites de l'anastomose œsogastrique [44] conduisirent de nombreux chirurgiens à réaliser cette anastomose non pas en situation intra-thoracique, mais par voie pré-sternale sous-cutanée créant alors un véritable tunnel à travers lequel l'estomac pouvait être monté et anastomosé au segment œsophagien. Les risques de fuites existaient encore, mais leurs conséquences étaient évidemment moins redoutables que lorsqu'elles se produisaient à l'intérieur du thorax. Les avantages de cette technique sont tels qu'elle est encore utilisée de nos jours dans certaines circonstances par de nombreux chirurgiens et notamment par Nakayama [34].

Par la suite, les contributions de Nuboer, Clagett, Sweet, Lortat-Jacob et Rudler ont été très importantes.

LE TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

Nous avons emprunté à D.W. Smithers l'historique de ce traitement [41].

Les méthodes de traitement radiothérapique utilisées pour traiter le cancer de l'œsophage sont les suivantes :

1° Insertion d'une bougie radioactive dans la lumière œsophagienne, au niveau de la tumeur.

2° Implantation de sources radioactives dans la tumeur.

3° Traitement externe par les rayons X ou γ en utilisant de préférence les hautes énergies.

A) La méthode des bougies

Cette méthode a été la première utilisée. Exner, en 1904, introduit du radium dans l'œsophage à l'extrémité d'une bougie. La même année, Einhorn lui aussi, introduit dans l'œsophage, du radium, mais à l'intérieur d'une bougie en caoutchouc.

A Paris, Guisez utilise ce procédé pour ses malades et obtient plusieurs succès, notamment pour son beau-père qui, traité ainsi en 1911, vécut encore vingt-six ans.

Les difficultés et les inconvénients de cette méthode sont cependant nombreux et, en particulier, comme l'a montré Zuppinger en 1936, le risque de perforation est assez important. Veraguth, de Berne, estime « qu'à l'heure actuelle l'introduction de radium dans la lumière œsophagienne est à déconseiller » [49].

Quoi qu'il en soit, cette méthode a été utilisée durant de nombreuses années et chez certains malades elle a été bénéfique.

B) La méthode des implantations radioactives

Cette méthode, elle non plus, n'est pas satisfaisante : une irradiation adéquate de la tumeur est difficile à réaliser et, d'autre part, le risque de perforation n'est pas négligeable.

Souttar, en 1934, a utilisé des grains de radon pour les cancers de l'œsophage inférieur après exploration trans-thoracique. Par la suite, des grains d'or radio-actif ont été utilisés par Cecil Joll et par R.C.B. Ledlie ; le compte-rendu de leurs travaux a été publié en 1955 par Fleming et Barret, qui font état d'un malade qui, traité par ce procédé, survécut neuf ans.

C) La radiothérapie externe

Les avantages de cette méthode par rapport aux procédés précédents sont évidents : il n'y a pas le risque de traumatisme local ni de surdosage local ; de plus, en même temps que la tumeur, les ganglions para-œsophagiens sont irradiés.

Les inconvénients sont essentiellement représentés par l'irradiation inévitable des tissus sains.

Les malades atteints de cancer de l'œsophage ne tirèrent guère de profit du traitement par les rayons X avant que n'apparaissent les techniques à petits champs multiples. Ffrangcon Roberts, en 1936, utilisait 26 champs étroits de 15 cm de long. Vers la même époque, Levitt utilisait 5 à 8 champs étroits de 16,5 cm de long.

Cette technique des champs fixes est encore très utilisée de nos jours.

Les principes de la radiothérapie rotatoire furent établis, en 1949, par Steed, O'Connor, Lamerton, Winternitz, Mayneord et Smithers. Mais il semble que cette méthode soit plus ancienne, pour Nielsen et Jensen (1942), ce fut Kohl qui la suggéra le premier en 1906 ; Knox, en Angleterre, l'utilisa vers 1911.

Jusqu'en 1935, on ne disposait que d'appareils de 180 à 250 kV. A cette époque, un appareil de radiothérapie de 400 kV fut mis à la disposition du Royal Marsden Hospital.

L'étape suivante fut marquée par l'introduction des appareils à haute énergie dont les avantages sont de réaliser de plus fortes doses en profondeur, de provoquer moins de lésions cutanées et d'avoir moins d'action néfaste sur les tissus sains.

En 1939, un appareil de 1 MeV fut utilisé à Saint-Bartholomew's Hospital. Le premier appareil de 2 MeV fut installé à Sheffield, en 1949, et le second au Royal Marsden Hospital, en 1950. A la même époque, les appareils à cobalt 60 commencèrent à être utilisés et peu après apparut un accélérateur linéaire de 4 MeV.

Depuis, des énergies encore plus fortes ont été utilisées ; c'est en 1953 qu'a été installé en France un bétatron de 22 MeV. B. Pierquin, M. Tubiana et J. Dutreix, en 1958, ont publié les résultats obtenus à propos de 54 cas de cancers de l'œsophage thoracique [36].

ASSOCIATION RADIO-CHIRURGICALE

Malgré les progrès constants de la technique chirurgicale et de la technique d'irradiation, on doit constater que les résultats obtenus dans le traitement des cancers de l'œsophage sont fort décevants. C'est pourquoi, depuis quelques années, certains auteurs ont proposé de traiter les cancers de l'œsophage en associant la radiothérapie à la chirurgie.

K. NAKAYAMA [34] estime que la radiothérapie pré-opératoire réduit les risques de récidive, mais aussi le risque de dissémination des cellules néoplasiques lors de l'intervention chirurgicale. NAKAYAMA procède de la manière suivante :

— dans un premier stade, il pratique une ablation des ganglions cœliaques et para-cardiaques, et réalise une gastrostomie ;

— puis, dès que le malade peut être nourri par la gastrostomie, il est soumis au traitement radiothérapique ; il a semblé à NAKAYAMA que la dose optimale était de 2.000 à 3.000 r à la tumeur, dose administrée en sept à quinze jours au moyen d'un appareil de 210 kV utilisé en cyclothérapie pendulaire ;

— peu après cette irradiation, le malade subit alors une œsophagectomie et le segment œsophagien cervical est relié à la gastrostomie au moyen d'un tube ;

— si au bout de six mois il n'existe pas de signes de récidive, NAKAYAMA procède alors au dernier temps opératoire qui consiste à monter l'estomac sous la peau pour l'anastomoser au segment œsophagien.

Les résultats publiés par NAKAYAMA semblent fort encourageants.

E. QUITMAN SEYMOUR et Harold S. PETTIT ont également utilisé la radiothérapie pré-opératoire, mais selon des modalités un peu différentes : en effet, une dose de 4.500 r tumeur est administrée en trois semaines au moyen d'un appareil de 2 MeV. Là aussi, cette technique semble avoir amélioré les résultats à long terme [40].

E.E. CLIFFTON, J.T. GOODNER et E. BRONSTEIN ont également obtenu des résultats encourageants en utilisant l'irradiation pré-opératoire [12].

EPIDEMIOLOGIE
FACTEURS ETIOLOGIQUES

Nous avons déjà relevé dans notre introduction que le cancer de l'œsophage représentait la localisation maligne la plus fréquente du sexe masculin dans le département du Calvados. Ces données ont pu être établies grâce à une enquête réalisée en 1961-1962 par l'Institut National d'Hygiène, enquête qui avait pour but d'étudier la morbidité par cancer dans ce département. Les résultats ont été exposés par RAPINEL dans sa thèse [37]. En ce qui concerne l'œsophage, durant une période de quatorze mois, 132 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés dans le sexe masculin et 7 dans le sexe féminin, ce qui, rapporté à l'année 1961, correspond aux taux annuels classiques * respectifs de 53 et 3. Un travail identique a été réalisé pour chaque localisation, et au terme de cette étude il est apparu que le cancer de l'œsophage chez l'homme se trouvait placé au premier rang, devant les tumeurs malignes de la peau (taux annuel classique 42) et avant les tumeurs malignes de la trachée, des bronches et du poumon (taux annuel classique 45).

Nous avons d'autre part voulu comparer l'incidence du cancer œsophagien dans le département du Calvados à celle de l'ensemble de la France. Malheureusement, nous ne disposons pas d'une étude de la morbidité à l'échelon national, mais seulement de la mortalité : en 1964 [8], ont été déclarés en France 4.291 décès par cancer de l'œsophage pour le sexe masculin, soit 8,1 % de tous les décès par cancer, et, pour le sexe féminin, 563 décès par cancer de l'œsophage, soit 1,2 % de la mortalité par affections malignes.

Durant cette même année, la Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale du Calvados a enregistré 530 décès par cancer dans le sexe masculin dont 91 par cancer de l'œsophage (soit 17 %) et 439 dans le sexe féminin dont 5 par cancer œsophagien (soit 1,1 %).

(*) Le taux annuel classique est le nombre de nouveaux cas de cancer survenant au cours de douze mois, rapporté à 100.000 habitants.

La comparaison de ces taux de mortalité nous permet de tirer les conclusions suivantes : d'une part, la mortalité par cancer œsophagien dans le sexe féminin est à peu près la même dans le département du Calvados que dans le reste de la France ; d'autre part, et surtout en ce qui concerne le sexe masculin, cette mortalité est deux fois plus élevée dans ce département que pour l'ensemble de la France. Quant à la fréquence en France de cette localisation maligne, nous avons pu la comparer à celle d'autres pays grâce à un tableau tiré d'un travail de Ernest L. Wynder et Irwin J. Bross lui-même extrait d'une publication de l'Organisation Mondiale de la Santé [51].

Tableau I

Comparaison de la fréquence relative des cancers de l'œsophage dans différents pays standardisés par âge sur la population des Etats-Unis (moyenne entre 1952 et 1956)

Pays	*Sexe masculin*	*Sexe féminin*	*Proportion relative*
Suisse	16,2	2,0	8,1 : 1
France	12,7	1,4	9,1 : 1
Finlande	10,9	6,3	1,7 : 1
Chili	10,8	5,5	2,0 : 1
Japon	8,9	2,9	3,1 : 1
Etats-Unis (pop. blanche n. c.)	7,9	1,9	4,2 : 1
Ecosse	7,1	4,4	1,6 : 1
Autriche	6,3	1,3	4,8 : 1
Angleterre et Pays de Galles.	6,1	2,9	2,1 : 1
Irlande	5,4	4,1	1,3 : 1
Allemagne	5,2	1,6	3,3 : 1
Nouvelle-Zélande	5,2	2,9	1,8 : 1
Portugal	5,1	2,1	2,4 : 1
Irlande du Nord	4,8	4,0	1,2 : 1
Danemark	4,8	2,1	2,3 : 1
Pays-Bas	4,7	2,0	2,4 : 1
Italie	4,7	1,1	4,3 : 1
Australie	4,7	1,6	2,9 : 1
Belgique	4,7	1,6	2,9 : 1
Etats-Unis (pop. blanche comp.)	4,2	1,0	4,2 : 1
Norvège	4,1	1,2	3,4 : 1
Canada	3,8	1,6	2,4 : 1
Venezuela	3,5	2,8	1,3 : 1
Suède	3,4	1,8	1,9 : 1

Il apparaît donc que la France est au deuxième rang pour les pays cités.

A) Influence du sexe

Sur ce même tableau, il est intéressant de noter la fréquence par rapport au sexe, et on constate que la proportion relative homme-femme varie de 1,2 : 1 (en Irlande du Nord) à 9,1 : 1, et on peut remarquer que c'est en France que la différence est la plus importante. Il est en effet communément admis que le cancer de l'œsophage touche essentiellement l'homme et, en France, les travaux publiés font toujours état d'une très nette prédominance masculine. Une étude portant sur 229 cas, réalisée à l'Institut Gustave-Roussy par MM. Ph. Bernard, X. Gellé, C. Lalanne, F. Loisillier, P. Markovits, J.D. Picard et B. Pierquin, a montré qu'il y avait 95,5 % d'hommes [3]; une autre, réalisée par B. Pierquin, M. Tubiana et J. Dutreix, 94,5 % [36].

P. Hillemand écrit : « Sur dix cancers de l'œsophage, neuf en effet sont l'apanage du sexe masculin. » [20] A propos de 300 cas, A. Mouchet, J. Marquand et M. Guivarc'h ont 95 % de cas masculins [32]. Ch. Debray, S. Ségal et E. Martin, à propos de 91 cas de cancer primitif, trouvent 92 % d'hommes [13].

Notre étude personnelle entre bien dans le cadre de ces données, puisqu'elle comprend 3 femmes et 77 hommes, soit 96 % de cas masculins.

En Suisse, où la fréquence du cancer de l'œsophage est la plus grande (cf. *Tableau I*) et où celui-ci représente 5 à 7 % de tous les cancers de l'homme, la prédominance masculine est également très nette : Saegesser, étudiant 349 observations, trouve 81 % d'hommes [38]; P. Veraguth, de Berne, sur 128 malades, rapporte 13 cancers féminins [49].

Chez les Bantous sud-africains, le rapport est de 14 hommes pour 1 femme, et c'est là sans doute que l'on relève la différence la plus marquée [19].

Cependant, il y a des pays où la prédominance masculine n'est pas aussi nette. Si on se reporte au *Tableau I*, on voit que la Finlande, l'Ecosse, l'Irlande, la Nouvelle-Zélande, le Venezuela et la Suède ont un écart beaucoup plus réduit selon les sexes. Il en est d'autres où cet écart est encore plus réduit.

Aux Philippines, l'incidence du cancer de l'œsophage est élevée parmi les femmes ; elle égale pratiquement celle des hommes [42]. Il en est de même à Curaçao : Philip H. Hartz a rapporté 47 cas de cancers œsophagiens répartis ainsi : 25 pour le sexe masculin et 22 pour le sexe féminin [17]. En Uruguay, le pourcentage est aussi sensiblement le même [28].

Donc, si dans de nombreux pays la prédominance masculine est très nette, il en est d'autres où le cancer de l'œsophage est aussi fréquent dans les deux sexes.

Plus encore, chez les Esquimaux de l'Alaska, les proportions sont inversées, les femmes sont essentiellement frappées par cette affection [22]. Chez ce peuple, la fréquence des tumeurs malignes est relativement basse, ce qui peut s'expliquer par le fait que les habitants meurent souvent d'infections diverses avant d'atteindre l'âge du cancer. Quoi qu'il en soit, la tumeur maligne la plus fréquente est celle qui affecte l'œsophage. Edgar E. Hurst fait état de 76 affections néoplasiques diverses dont 9 cas de cancer de l'œsophage, ce qui le place au premier rang ; mais, fait semble-t-il unique dans la littérature, les femmes sont atteintes dans une proportion de 7 pour 2 hommes *. Pour essayer d'expliquer cette fréquence inhabituelle et inattendue, l'auteur signale une habitude particulière aux femmes esquimaux et sur laquelle nous reviendrons.

Enfin, en Finlande, un récent travail de Antero Vontilainen et Marja Koulumies [50] donne des résultats un peu différents de ceux que nous avons vu exprimés dans le *Tableau I*. En effet, les auteurs ont étudié 691 cas de cancer de l'œsophage et, parmi ceux-ci, il y a une légère prédominance féminine : ces 691 cas sont composés de 335 hommes et de 356 femmes, ce qui correspond à 52 % de cas féminins.

Nous considérerons maintenant les divers facteurs habituellement évoqués dans l'étiologie du cancer de l'œsophage.

B) Rôle du tabac

Il est habituellement admis que le tabac favorise le développement du cancer de l'œsophage. Pour P. Chêne, son rôle associé à celui de l'alcool est certain [10]. P.E. Steiner [43] comparant cinq groupes, soit 116 patients : avec cancer de l'œsophage, avec cancer de l'estomac, avec cancer du poumon, avec affections lymphatiques malignes, avec affections non tumorales, trouve que la quantité de tabac fumée par les malades avec cancer de l'œsophage et du poumon était en moyenne deux fois plus élevée que celle fumée par les patients des trois autres groupes.

Pour Saegesser et J. Hofstetter, le rôle des irritations chroniques, et le tabac en est une cause, est indiscutable [38].

(*) Le fait qu'il n'y ait qu'un petit nombre de cas présentés ne nuit pas à la valeur de ce rapport, car une étude statistique a révélé que cette prédominance chez la femme est bien réelle.

D. Schwartz, P.F. Denoix et G. Anguera [39], à propos de 200 cas de cancer de l'œsophage, ont trouvé parmi ceux-ci 98 % de fumeurs, alors que dans un groupe témoin ils n'en ont trouvé que 83 %.

L'étude de E.L. Wynder et I.J. Bross [51] portant sur 150 cas, révèle que 95 % des malades atteints d'un cancer œsophagien avaient fumé, alors que dans un groupe témoin il n'y avait que 85 % de fumeurs.

C) Rôle de l'alcool

L'alcool est également un facteur notable dans l'étiologie du cancer œsophagien. P.E. Steiner, dans son étude, estime que l'alcoolisme était significativement plus fréquent chez les sujets du groupe cancer de l'œsophage que chez ceux des quatre autres groupes [43].

Pour E.L. Wynder et I.J. Bross, à consommation équivalente de tabac, le risque de faire un cancer de l'œsophage pour un gros buveur de whisky est vingt-cinq fois plus grand que pour un non-buveur, et pour un gros consommateur de bière il est dix fois plus grand. Il semble d'ailleurs que l'association alcool + tabac soit plus néfaste que chaque facteur isolé, l'alcool paraissant favoriser les effets du tabac. Wynder et Bross n'hésitent pas à dire qu'en l'absence de consommation importante de tabac et d'alcool, on verrait diminuer la fréquence du cancer de l'œsophage de 80 % [51].

Nous avons vu précédemment, d'après le *Tableau I* (p. 19), que la France et la Suisse sont les pays qui ont les taux de mortalité par cancer de l'œsophage les plus élevés, or ce sont des pays à forte consommation d'alcool.

D) Rôle de l'alimentation

On connaît la corrélation qui existe entre le syndrome de Plummer-Vinson ou de Kelly-Paterson, lié à une carence en fer et l'épithélioma de l'œsophage. Pour Ch. Debray, les malades présentant ce syndrome sont très menacés de cancer [13]. En dehors de cette carence en fer, on incrimine également le déficit en certains facteurs vitaminiques, et l'alcool en plus de son action locale n'agirait-il pas dans ce sens ?

Toujours est-il qu'une alimentation déséquilibrée doit jouer un rôle et ce fait expliquerait peut-être que les cancers de l'œsophage soient parmi les plus fréquents des cancers observés en Chine [21].

Nous avons vu la prédominance exceptionnelle de cette affection chez les femmes esquimaux [22]. L'auteur suggère la présence d'un facteur cancérigène parmi les substances que ces femmes ingèrent ; et il tente d'expliquer cette particularité par le fait que nombre d'entre elles sont continuellement en train de mâchonner de la peau de phoque traitée par des cendres de bois afin d'en assouplir le cuir pour en faire des semelles.

E) Facteurs divers

Le rôle d'une denture déficiente a également été envisagé, de même que celui des aliments trop chauds ou trop froids, sans qu'on puisse en tirer de conclusions.

Quant aux rétrécissements cicatriciels et aux malformations œsophagiennes, ce sont, là aussi, des éléments susceptibles de jouer un rôle, mais en fait il s'agit le plus souvent d'impressions.

Enfin, comme il fallait s'y attendre, la syphilis a été accusée ; à vrai dire, son rôle est fort douteux car, d'une part elle a diminué de fréquence, et d'autre part, comme le fait remarquer P. Hillemand, les traitements curatifs modernes de cette maladie n'ont pas fait diminuer le nombre des cancers de l'œsophage [20].

— Au terme de cette énumération, on voit que les facteurs étiologiques sont nombreux, et sans doute en existe-t-il d'autres, ce qui tend à prouver qu'aucun pris isolément ne joue un rôle essentiel dans l'apparition de l'épithélioma de l'œsophage qui semble plutôt être la conséquence de l'association de multiples éléments.

— En ce qui concerne notre étude personnelle, il ne nous est pas permis d'en tirer des conclusions, mais seulement quelques impressions, l'enquête étiologique n'ayant pas été réalisée pour chaque malade. Mais, dans les cas où elle a été faite, nos patients étaient fumeurs, la consommation d'alcool (essentiellement due au cidre et au calvados) était toujours importante et l'éthylisme souvent évident dès l'inspection. C'est en partie à cette consommation excessive de boissons alcoolisées, et en particulier à l'usage immodéré d'alcool distillé, que nous avons tendance à attribuer la grande fréquence du cancer de l'œsophage dans le département du Calvados ; mais, répétons-le, ce n'est là qu'une impression à laquelle il faut ajouter la réserve suivante : l'alcoolisme n'est pas uniquement l'apanage des malades atteints de cancer œsophagien, le Centre Anticancéreux de Caen ayant surtout un recrutement dans le milieu agricole, milieu dans lequel l'éthylisme est le plus souvent marqué.

COMPARAISON DES DEUX LOTS

Avant d'entreprendre cette étude, il fallait d'abord nous assurer que nos deux séries étaient comparables.

Le recrutement des malades s'est effectué sur une période pratiquement équivalente ; et nous n'avons pris que des sujets « neufs », c'est-à-dire qu'ils n'avaient jamais été traités auparavant. Tous ont reçu un traitement télécobalthérapique complet (6.000 r) à visée curative éliminant ainsi dans les deux lots les malades dont l'état ne permettait qu'un traitement palliatif. Tous sauf trois sont des hommes ; il ne nous a pas semblé utile d'éliminer les femmes de cette étude, l'épithélioma œsophagien de la femme ne paraissant pas présenter de différences particulières avec le cancer masculin.

Signalons aussi que tous les malades avaient été jugés inopérables par le chirurgien.

La comparaison de nos deux séries a été établie selon différents critères.

1) La distribution des âges au moment du premier examen est la même :

Tableau II

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
30 à 44 ans	2	1
45 à 59 ans	17	14
60 à 69 ans	17	19
Plus de 70 ans ...	5	5

2) De même, les délais écoulés entre le premier symptôme et le premier examen sont sensiblement les mêmes dans nos deux séries.

Tableau III : Délais entre le premier symptôme et le premier examen

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Moins de 1 mois ..	3	3
1 à 2 mois	12	16
3 à 5 mois	14	14
6 à 11 mois	4	4
Plus de 1 an	8	2

3) Le siège des lésions est également comparable. Pour localiser la tumeur, nous avons pris une classification simple divisant l'œsophage en trois segments :
— tiers supérieur : au-dessus de la crosse de l'aorte ;
— tiers moyen : de la crosse de l'aorte jusqu'à 8 cm au-dessous ;
— tiers inférieur : de la limite inférieure du tiers moyen jusqu'au cardia.

Tableau IV : Sièges

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Tiers supérieur ...	8	8
Tiers moyen	27	27
Tiers inférieur	6	4

4) La répartition des cas en fonction du stade ne varie guère non plus d'une série à l'autre. La classification adoptée au C.A.C. de Caen est celle de l'Institut Gustave-Roussy [48].

T 1) *Radiographie :* perte de souplesse limitée à un petit segment ou raideur localisée, rigidité sur une ombre ou une plage gazeuse. Perte du liseré de sécurité. Ces aspects sont très localisés.
Œsophagoscopie : lésion ayant pu être totalement explorée en hauteur et n'occupant qu'une partie de la circonférence.
Bronchoscopie : pas d'anomalie.

T 2) *Radiographie :* rigidité, lacune ou niche (encastrée) ne dépassant pas le quart de l'œsophage thoracique en hauteur.
Œsophagoscopie : lésion occupant toute la circonférence de l'œsophage.
Bronchoscopie : pas d'anomalie.

T 3) *Radiographie :* de face, image anormale occupant plus du quart et moins de la moitié de la hauteur de l'œsophage thoracique ; de profil, élargissement de l'espace inter-trachéo-œsophagien ou déviation de la trachée ou d'une bronche.
Œsophagoscopie : lésion occupant toute la circonférence de l'œsophage.
Bronchoscopie : déformation de la trachée ou d'une bronche, non fixée, mobile à la toux.

T 4) *Radiographie :* de face, image anormale occupant plus de la moitié de la hauteur de l'œsophage thoracique ; de profil, altération de la paroi trachéale.
Œsophagoscopie : comme pour T 3.
Bronchoscopie : envahissement trachéal ou bronchique, c'est-à-dire voussure fixée, immobile à la toux ou *a fortiori* infiltration ou bourgeon contrôlé au besoin par biopsie ou aspiration-biopsie.

Le rappel de l'extension tumorale étant fait, la répartition est la suivante :

Tableau V : Stades

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Stade I	1	1
Stade II	12	12
Stade III	24	22
Stade IV	4	4

5) Enfin, le type histologique des lésions varie peu.

Signalons que chez 3 de nos malades (1 dans la série cobalt seul et 2 dans la série cobalt associé à la chimiothérapie) l'histologie n'a pas été positive : chez 2 d'entre eux, le compte-rendu histologique est demeuré entièrement négatif, mais l'aspect radiologique et endoscopique ne prêtait guère à discussion quant à la nature des lésions, et l'évolution fatale est venue confirmer le diagnostic. Chez le troisième malade, l'examen microscopique du fragment prélevé par biopsie montrait des « anomalies nucléaires » cependant insuffisantes pour conclure au néoplasme ; là encore la radiographie et l'œsophagoscopie étaient suffisamment parlantes pour assurer le diagnostic et l'évolution fatale l'a confirmé.

Tableau VI : Type histologique

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Spino-cellulaire ...	26	25
Atypique	14	10
Glandulaire	0	2
E.O.A. indéterminé.	1	2

Il ne nous a pas paru possible de faire une comparaison selon les types radiologiques observés, les formes sténosantes et végétantes pures étant rares, les aspects étant le plus souvent mixtes.

Au terme de cette étude comparative, il ne nous a pas paru exister de différence significative dans les deux populations.

LE TRAITEMENT

TRAITEMENT PAR LE TELECOBALT

Nos deux groupes de malades ont été traités de manière identique. Tous ont été traités quelle que soit l'étendue de la tumeur en hauteur, mais aucun ne présentait d'extension trachéale manifeste ni de fistule œsophago-médiastinale, contre-indications habituelles à l'irradiation.

A) Techniques et doses utilisées

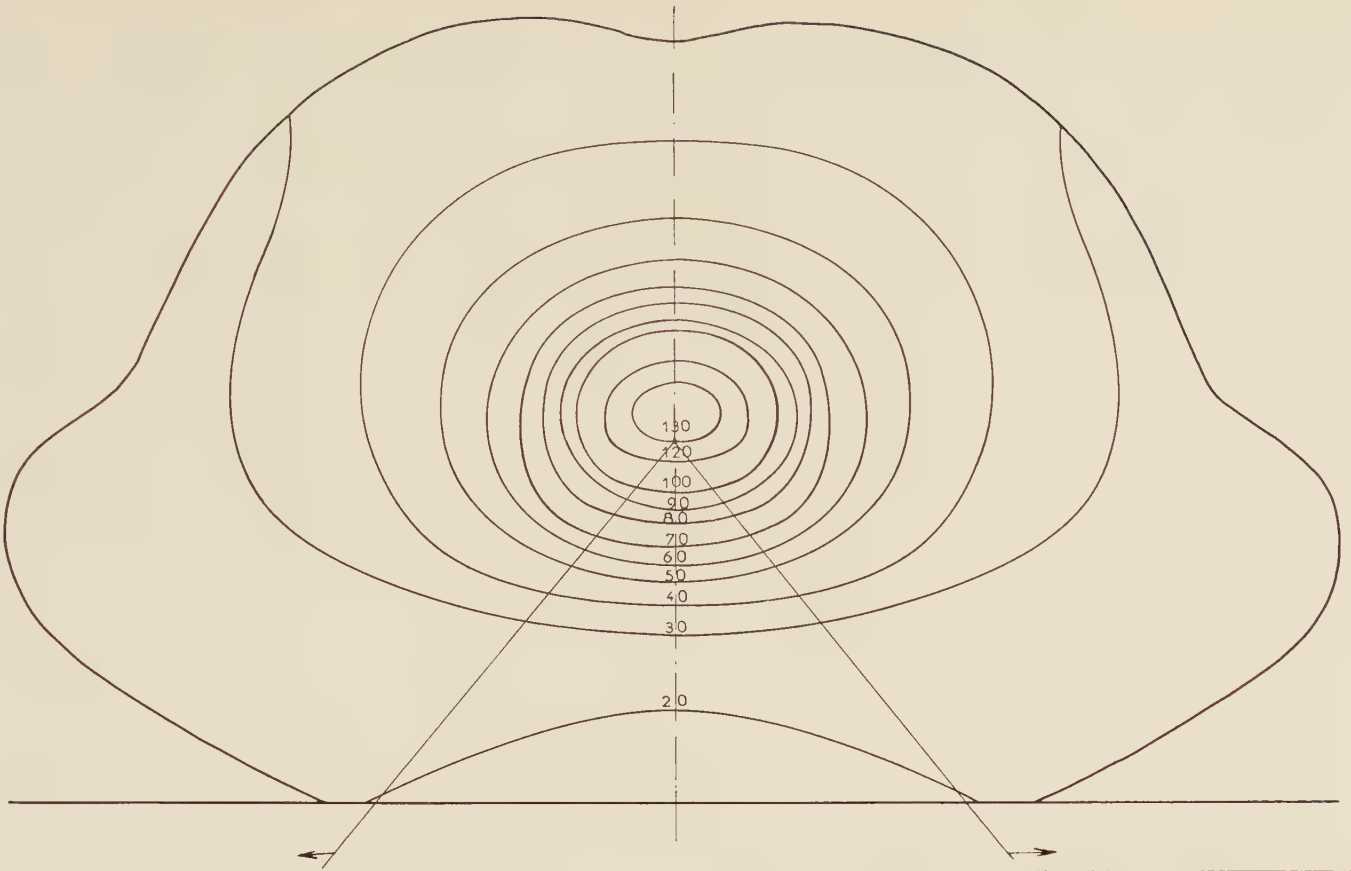
Tous les malades ont été traités couchés. Des radiographies de l'œsophage, en position de traitement avec repères centimétriques opaques, ont été faites dans tous les cas pour déterminer le volume-cible à irradier et le situer dans un relevé des contours du malade pris au niveau de la lésion. Les malades ont été irradiés au télécobalt par cyclothérapie pendulaire (angles de 140 à 220) avec un champ variable selon l'étendue de la tumeur, mais le plus souvent de 4 sur 18 cm. La dose totale a été de 6.000 r tumeur à raison d'une dose hebdomadaire de 1.000 r, ce qui, par conséquent, correspond à un traitement de six semaines.

B) Tolérance du traitement

En ce qui concerne le classique mal des rayons, pour être objectifs, nous ne considérerons pas le groupe de sujets ayant été traités par association radio-chimiothérapique. A ce point de vue, nous avons pu constater ce qui est signalé par la plupart des auteurs, à savoir que les radiations à haute énergie sont beaucoup mieux supportées que la radiothérapie conventionnelle. Dans aucun cas, nous n'avons observé de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

Légende de la figure 1 (ci-contre) :

Isodoses télécobalthérapie pendulaire avec champ de 4 × 18. Distance source-axe de rotation : 75 cm.



CAC CAEN

THERATRON F

13.2.62

CHAMPS	DIMENSIONS	ANGLES	DOSES %
Cyclo pendulaire	4 x 18	140 / 220	100

Les réactions cutanées ont été minimes, le plus souvent il s'agit d'un simple érythème suivi de pigmentation. Par contre, la radiomucite est fréquente, celle-ci apparaît le plus souvent vers la quatrième semaine du traitement, puis s'estompe après l'arrêt des radiations dans un délai plus ou moins long.

Les signes de toxicité hématologique sont rares : parmi nos 41 cas, nous n'avons observé que chez 3 d'entre eux une leucopénie (jamais inférieure à 2.000) survenue entre 5.000 et 6.000 r, et 2 fois une anémie survenue, elle aussi, entre 5.000 et 6.000 r, anémie dans un cas à 3.700.000 et dans l'autre à 2.800.000 globules rouges. Cette atteinte hématologique n'a jamais nécessité l'interruption du traitement.

Au point de vue pulmonaire, tous nos malades (y compris ceux qui ont été traités par l'association télécobalt + chimiothérapie) ont eu un cliché thoracique avant et après traitement et souvent même deux mois après l'interruption de l'irradiation. Dans aucun cas, nous n'avons constaté de poumon radiothérapique.

Sur le plan cardiaque, 41 malades parmi nos deux groupes ont subi un électrocardiogramme avant le traitement et à l'arrêt de celui-ci. Jamais nous n'avons observé d'anomalies imputables à l'irradiation du myocarde.

D'autre part, nous n'avons pas non plus constaté de lésions de la moelle épinière.

Par contre, ce traitement fatigue énormément les malades. Souvent ceux-ci perdent du poids. Nous reviendrons plus loin sur l'intensité de cette chute de poids.

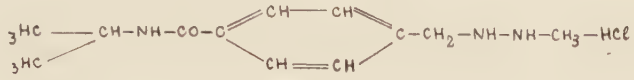
En résumé, nous pouvons dire que la télécobalthérapie est dans l'ensemble bien supportée, puisque dans tous les cas la dose prévue au départ, soit 6.000 r, a pu être administrée en totalité.

TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE
LA METHYL-HYDRAZINE

A côté des agents alkylants, des antimétabolites, des antibiotiques, des alcaloïdes et dérivés végétaux, les dérivés de la méthyl-hydrazine, à cause de leur mode d'action original, sont venus prendre une place à part dans l'arsenal de la chimiothérapie anticancéreuse.

Le premier dérivé de ce groupe qui se révéla avoir une action antitumorale fut isolé par W. Bollag et E. Grunberg [6], mais sa

toxicité était trop grande. P. Zeller, H. Gutmann, B. Hegedus, A. Kaiser, A. Langemann et M. Muller [52] isolèrent alors le chlorhydrate de p-(N' méthyl-hydrazino-méthyl) N-isopropyl-benzamide * dont la formule développée est la suivante :



A) Pharmacologie

1) Action antitumorale

Il a été démontré que le RO 4-6467 possédait une action intéressante sur diverses tumeurs expérimentales, notamment sur le carcinome d'Ehrlich à forme solide, le sarcome 180, l'épithélioma de Guérin T8 [6], le carcinome de Walker et le sarcome de Jensen, du rat, de même que sur certaines leucémies du rat et de la souris.

2) Mode d'action

Le mode d'action de ce dérivé se rapproche de l'action indirecte des radiations ionisantes et aboutit à la dépolymérisation de l'acide désoxyribonucléique ; cet effet est lié à la présence de radicaux -OH formés lors de l'auto-oxydation de la méthyl-hydrazine [1, 4].

Pour K. Berneis, W. Bollag, M. Kofler et H. Lüthy, les radiations ionisantes et le RO 4-6467 agissent en synergie ; leur action combinée provoque des doubles ruptures des chaînes d'A.D.N. en plus grand nombre que la somme de leurs effets isolés [5].

3) Toxicité

a) *Aiguë :*

La DL 50 a été étudiée chez la souris et le rat selon la voie d'administration. Chez la souris, lorsque le produit est administré *per os,* la DL 50 est de 700 mg par kg de poids, et par voie veineuse elle est de 290 mg par kg de poids. Chez le rat, la DL 50 est de 1.400 mg par kg lorsque la voie orale est utilisée, et de 350 mg par kg lorsqu'il s'agit de la voie veineuse.

(*) C'est ce produit que nous avons utilisé, le RO 4-6467 ou « Natulan », qui nous a été fourni par les Laboratoires Roche.

b) *Subaiguë :*

Chez le rat, des doses de 200 mg par kg et par jour répétées pendant une huitaine de jours entraînent la mort ; celle-ci est liée à une dépression de la moelle osseuse et à la diminution de la résistance aux infections. Selon les espèces, cette dépression touche la lignée granulocytaire ou lymphoïde. La lignée plaquettaire est plus rarement touchée, de même que la lignée rouge. La toxicité affecte donc essentiellement la leucopoïèse.

4) Posologie et conduite du traitement

La méthyl-hydrazine s'administre soit par voie orale, soit par voie veineuse : par voie orale, elle est prescrite sous forme de capsules à 50 mg et, par voie veineuse, sous forme d'ampoules dosées à 250 mg de produit actif à administrer en perfusion dans du soluté glucosé isotonique. Pour notre part, nous l'avons administrée en solution dans 5 ml d'eau bidistillée, en injection intra-veineuse lente.

Dans tous les cas, la posologie a été progressive en commençant par 50 mg le premier jour et en augmentant chaque jour de 50 mg jusqu'à atteindre une dose journalière de 250 mg le cinquième jour et les jours suivants.

A cause des vomissements fréquents que ce produit entraîne, il est habituellement conseillé de donner simultanément un antiémétique et, pour cette raison, nous avons associé de la pyridoxine à la dose quotidienne de 500 mg.

5) Dose totale

Elle a varié dans nos observations entre 1,50 g et 11,250 g, ce qui correspond à une dose moyenne d'environ 6 g. Chaque fois que possible, la voie orale a été utilisée. Nous avons eu recours à la voie intra-veineuse dans deux circonstances : soit d'emblée, lorsque la dysphagie était trop marquée ou que le malade était porteur d'une sonde naso-œsophagienne, soit secondairement lorsque le produit était mal supporté par voie orale. Ainsi, nous pouvons diviser nos 39 malades en trois groupes selon le mode d'administration de la méthyl-hydrazine :

— ceux qui ont eu la totalité de leur traitement *per os* (soit 18 malades) ;
— ceux qui ont reçu d'emblée le produit par voie veineuse (soit 11 malades) ;
— et ceux qui, après quelques jours de traitement *per os*, ont été mis secondairement à la voie veineuse (soit 10 malades).

B) Surveillance des malades

Tous nos malades traités ont été hospitalisés et, de ce fait, se prêtaient mieux à une surveillance régulière, notamment du point de vue hématologique : en effet, une numération et une formule sanguines ont été pratiquées avant traitement, puis toutes les semaines pendant la durée de celui-ci. Au moindre signe d'intolérance hématologique, les examens étaient alors répétés de façon bi ou tri-hebdomadaire.

C) Tolérance

1) Locale

Le produit injecté en intra-veineuse lente est bien toléré sur le plan local : il n'est pas douloureux et nous n'avons pas observé de sclérose secondaire des vaisseaux.

2) Générale

a) *Tolérance digestive :*

Parmi nos malades recevant le RO 4-6467 par voie orale (soit 28 malades), 11 ont présenté des troubles digestifs. Dans un cas, il s'agissait de gastralgies, mais les phénomènes les plus fréquents ont été des nausées et des vomissements souvent fort pénibles pour les patients, et ceci malgré l'administration systématique de vitamine B6. La survenue de diarrhée est parfois signalée par les auteurs, nous ne l'avons pas constatée. Cette intolérance digestive se manifeste essentiellement en début de cure.

Chez 10 malades, la voie orale a été abandonnée au profit de la voie veineuse et, chez 6 d'entre eux, les phénomènes digestifs désagréables ont disparu. Ce passage de la voie orale à la voie veineuse a été effectué le plus souvent lorsque la dose atteignait environ 1 g, c'est-à-dire vers le sixième jour du traitement. Chez les 4 autres malades, le changement de voie d'introduction n'a rien modifié et nous avons été contraints d'abandonner le traitement chimiothérapique.

Le fait que les troubles digestifs aient disparu chez 6 malades lors du passage à la voie veineuse signifie-t-il que le RO 4-6467 soit mieux supporté par cette voie que par la bouche ? Nous ne saurions l'affirmer ; en effet, il est signalé que ces ennuis disparaissent souvent spontanément lors de la poursuite du traitement [2, 7]. D'autre part, cette constatation n'est pas signalée par les auteurs qui ont

utilisé le produit : pour G. Mathé et collaborateurs, le mode d'administration orale ou veineuse ne semble pas influencer la fréquence des troubles digestifs [30, 31], et il a semblé à E. Aron et P. Groussin que la fréquence de ces troubles était moindre lors des traitements oraux [2].

Parmi les malades traités d'emblée par voie veineuse (soit 10 patients), un seul a présenté des vomissements et ceux-ci ont été d'une intensité telle que nous avons dû arrêter la médication.

Quant à l'action de la méthyl-hydrazine sur l'appétit, il a été bien difficile de l'apprécier chez ces patients souvent anorexiques avant tout traitement.

Au total, sur 39 malades, 12 (soit 30 %) ont présenté des troubles digestifs et, chez 5 d'entre eux, ces troubles nous ont contraint à interrompre définitivement la thérapeutique.

b) *Tolérance hématologique :*

Le plus souvent, la toxicité a affecté la lignée blanche. Parmi nos 39 malades, 14 (soit 36 %) ont présenté une leucopénie inférieure à 3.000, chez 9 d'entre eux celle-ci a été inférieure à 2.000 et inférieure à 1.000 dans 3 cas. Cette leucopénie est apparue pour des doses de méthyl-hydrazine très variables, cependant nous n'en n'avons pas observé au-dessous de 3,75 g. Les doses auxquelles est apparue la leucopénie sont les suivantes : 3,75 g, 3,8 g, 4 g (2 cas), 4,25 g, 5 g, 5,25 g, 6,5 g (2 cas), 7,25 g, 7,75 g (2 cas), 10 g et 11 g. Cette atteinte de la lignée blanche nous a amené à arrêter immédiatement et définitivement le traitement dans tous les cas, sauf chez un malade où une leucopénie à 2.100 est apparue alors qu'il avait reçu 4 g de méthyl-hydrazine ; celle-ci a été suspendue jusqu'à ce que le nombre des globules blancs revienne à la normale, ce qui a demandé vingt jours, puis a été reprise jusqu'à 6,25 g, dose à laquelle une rechute à 1.200 globules blancs est survenue, motivant cette fois l'arrêt définitif du traitement.

Moins souvent, dans 8 cas (soit 20 %), nous avons constaté une anémie ne descendant d'ailleurs pas au-dessous de 3.500.000 hématies. Cette atteinte de la lignée rouge n'a jamais été isolée, mais s'est toujours rencontrée chez les malades présentant également une leucopénie.

Enfin, la lignée plaquettaire n'a été touchée de façon notable (c'est-à-dire au-dessous de 100.000) que dans 5 cas (soit 12 %). Cette thrombocytopénie, toujours associée, comme l'anémie, à une leucopénie, n'a jamais entraîné à elle seule de manifestations cliniques imposant l'arrêt du traitement.

En résumé, nous venons de voir que la toxicité hématologique de la méthyl-hydrazine est assez forte, mais cette toxicité n'est pas durable, l'atteinte des lignées régresse toujours après l'arrêt du traitement, le plus souvent entre dix et quinze jours la numération et la formule sanguines redeviennent normales, dans aucun cas nous n'avons observé d'anomalies persistant plus de trois semaines. Signalons enfin que la voie d'introduction du produit ne semble pas jouer de rôle sur la tolérance hématologique.

c) *En dehors de l'intolérance digestive et sanguine,* nous n'avons pas constaté d'autres effets secondaires, en particulier de « flush syndrome » après absorption d'alcool, phénomène qui est parfois signalé par les auteurs [7, 9, 30, 47]. Nous n'avons pas observé non plus d'éruptions cutanées ni d'alopécie, ni de troubles psychiques.

RESULTATS COMPARES

Nous envisagerons successivement les résultats immédiats et les résultats éloignés.

I. — RESULTATS IMMEDIATS

A) La dysphagie

Nous avons résumé dans un tableau les doses de cobalt à partir desquelles les malades ont ressenti une amélioration de la dysphagie.

Tableau VII

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
2.000 r	4	3
2.000 à 4.000 r ...	20	21
Plus de 4.000 r ..	6	4
Dysphagie :		
— aggravée	0	1
— inchangée	11	9
Pas de dysphagie .	0	1 *

(*) Lorsque ce malade fut mis en traitement, il ne présentait plus de dysphagie, celle-ci n'avait été que transitoire.

Ainsi, il apparaît que, lorsque la dysphagie régresse, c'est le plus souvent entre 2.000 et 4.000 r. Avec le Bétatron, MM. Ph. Bernard, X. Gellé, C. Lalanne, F. Loisillier, P. Markovits, J.D. Picard et B. Pierquin [3] obtiennent une régression nette de la dysphagie dans la majorité des cas à partir d'une dose tumorale de 2.500 r, de même que B. Pierquin, M. Tubiana et J. Dutreix [36].

De la lecture de ce tableau, il ressort que les malades qui ont reçu de la méthyl-hydrazine en association avec la télécobalthérapie n'ont pas vu régresser leur dysphagie plus rapidement que ceux qui ont été uniquement irradiés, et que d'autre part le nombre de ceux qui ont été améliorés n'est pas plus élevé.

B) Etude du poids

Le plus souvent, les malades ont été pesés avant le début du traitement, puis toutes les semaines pendant la durée de celui-ci, et chaque mois par la suite.

Nous avons étudié les variations existant entre le poids relevé avant traitement et le poids enregistré un mois après l'arrêt de la thérapeutique, et les résultats sont les suivants :

Parmi le groupe de malades traités par cobalthérapie, seuls 28 malades ont été pesés, 18 ont perdu plus de 10 % de leur poids initial, soit 64 % ; parmi le groupe de malades traités par association télécobalt-chimiothérapie, 25 ont été pesés et 8 seulement (soit 32 %) ont perdu plus de 10 % de leur poids initial.

Nous notons là une différence appréciable en faveur de la méthyl-hydrazine. Faut-il voir dans ce fait une amélioration de l'état général apportée par la méthyl-hydrazine ? Nous n'oserions l'affirmer.

C) Résultats radiologiques

Considérons tout d'abord l'aspect radiologique en fin de traitement.

Pour apprécier les résultats, nous avons classé les aspects sous quatre rubriques : radiographie normale, améliorée, inchangée, aggravée.

Tableau VIII : Radiographie en fin de traitement

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Normale	8	6
Améliorée	25	26
Inchangée	7	4
Aggravée	0	3
Nombre d'examens pratiqués	40	39

On voit que les images redevenues strictement normales en fin de traitement sont peu nombreuses et qu'il n'existe pas de différence significative dans les deux groupes. La méthyl-hydrazine n'apporte rien de particulier dans ce domaine ; il apparaît même que chez 3 malades ayant reçu ce produit, les lésions étaient aggravées en fin de traitement, mais le nombre de malades est trop faible et il est bien difficile d'en tirer des conclusions.

La comparaison des résultats radiographiques obtenus deux à trois mois après l'arrêt du traitement est rendue encore plus difficile par l'insuffisance du nombre de cas, certains malades n'ayant pas été soumis à un contrôle radiologique. Nous rapportons sur le tableau suivant les résultats radiographiques obtenus pour ceux de nos cas se prêtant à cette étude (les résultats sont exprimés par comparaison avec les images existant en fin de traitement).

Tableau IX : Radio après deux à trois mois

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Normale	3	1
Améliorée	2	1
Inchangée	17	13
Aggravée	7	5
Nombre d'examens pratiqués	29	20

Là encore, il n'existe pas de différence significative dans les deux groupes, la méthyl-hydrazine n'agit pas plus sur l'aspect des lésions deux à trois mois après l'arrêt du traitement que pendant la durée de celui-ci.

II. — RESULTATS A DISTANCE — SURVIE

Nous avons, dans un premier stade, fait porter notre étude des survies sur la totalité de nos cas ayant plus de six mois de survie et les résultats comparés sont les suivants (*Tableau XI*).

Ce tableau appelle peu de commentaires et il est évident que le pourcentage de survie à six mois est identique, que les malades aient ou non reçu de la méthyl-hydrazine.

Tableau X : Nombre de survies de plus de six mois

	Cobalt seul (41)	*Cobalt + M.H.* (39)
Stades I et II :		
— vivants	7 = 54 %	7 = 54 %
— total	13	13
Stades III et IV :		
— vivants	15 = 53,5 %	14 = 54 %
— total	28	26
Tous stades :		
— vivants	22 = 54 %	21 = 54 %
— total	41	39

L'étude de la survie peut être poursuivie de façon rigoureuse jusqu'à un an seulement. En effet, tous nos malades ont ce recul ; au-delà de cette limite, l'étude est pratiquement impossible car certains n'ont pas un recul suffisant. Jusqu'à un an, les résultats peuvent être exprimés en pourcentages, nous les faisons figurer sous forme de tableaux (*Tableaux XI* et *XII*).

Tableau XI : Survie des malades traités uniquement par le télécobalt (41 cas)

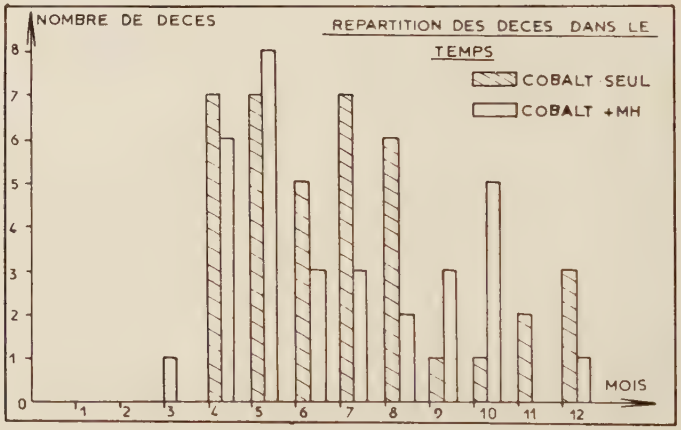
Nombre de mois	*Nombre de survivants*	*Nombre de décès*	*Pourcentage de survivants*
1 mois	41	0	100
2 mois	41	0	100
3 mois	41	0	100
4 mois	34	7	83
5 mois	27	7	66
6 mois	22	5	54
7 mois	15	7	37
8 mois	9	6	22
9 mois	8	1	20
10 mois	7	1	17
11 mois	5	2	12
12 mois	2	3	5

Tableau XII : Survie des malades traités par l'association télécobalt - méthyl-hydrazine (39 cas)

Nombre de mois	*Nombre de survivants*	*Nombre de décès*	*Pourcentage de survivants*
1 mois	39	0	100
2 mois	39	0	100
3 mois	38	1	97
4 mois	32	6	82
5 mois	24	8	61
6 mois	21	3	54
7 mois	18	3	46
8 mois	16	2	41
9 mois	13	3	33
10 mois	8	5	20
11 mois	8	0	20
12 mois	7	1	18

Le pourcentage des survivants peut être exprimé par une courbe (*fig. 3*).

La répartition des décès dans le temps est illustrée par le cartogramme suivant (*fig. 2*).



A six mois, nous avons déjà noté qu'il n'existait aucune différence dans nos deux lots.

Avant ce délai, la différence est minime et dépourvue de signification.

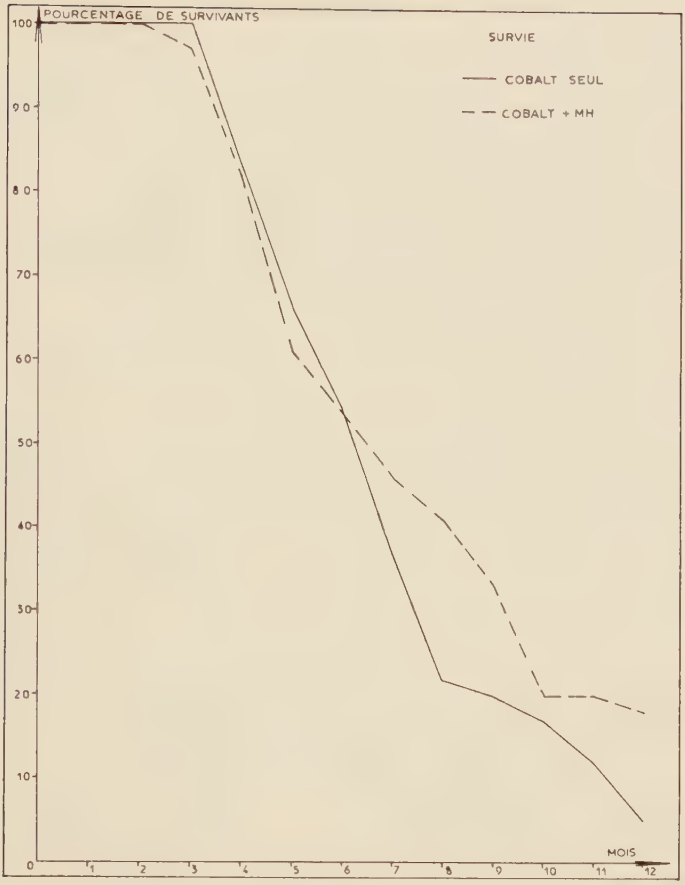


Figure 3

Au-delà de six mois, nous constatons que les deux courbes se dissocient de manière sensible et ce, au profit des malades traités par association radio-chimiothérapique. C'est à huit mois que l'écart est le plus marqué, ce qui revient à dire que lorsque les malades ont atteint une survie de six mois, ils ont plus de chances d'être en vie à huit mois lorsqu'ils ont reçu de la méthyl-hydrazine (1).

Au-delà de huit mois, il apparaît que les courbes tendent à se rapprocher, mais à dix mois elles s'écartent à nouveau, et à un an le pourcentage de survivants est de 5 % pour la série traitée par télécobalt et de 18 % pour la série traitée par télécobalt - méthyl-hydrazine, ce qui par conséquent plaide en faveur de l'association (2).

---

(1) p inférieur à 7 %.

(2) $p = 6\,\%$. Nous remercions M. Bloquel, Physicien du Centre, qui a effectué les calculs statistiques nécessaires à cette étude.

De même, au-delà du treizième mois, il n'existe plus aucun survivant parmi le groupe de malades traités par radiothérapie, alors que, nous allons le voir, certains malades traités par l'association radio-chimiothérapique sont encore en vie au-delà de ce délai.

Nous exprimons dans deux tableaux les chiffres qui, bien que n'ayant aucune valeur statistique étant donné que le recul est insuffisant pour certains patients, ont cependant une valeur indicative quant à leur devenir (*Tableaux XIII* et *XIV*).

Tableau XIII : Survie des malades au-delà de douze mois (série traitée par le télécobalt seul — 41 cas)

Nombre de mois	*Nombre de malades ayant le recul suffisant*	*Nombre de survivants*	*Nombre de décès*
12 mois	41	2 (5 %)	3
13 mois	39	1	1
14 mois	39	0	1
15 mois	38	0	0

Tableau XIV : Survie des malades au-delà de douze mois (série traitée par association télécobalt - méthyl-hydrazine — 39 cas)

Nombre de mois	*Nombre de malades ayant le recul suffisant*	*Nombre de survivants*	*Nombre de décès*
12 mois	39	7 (18 %)	1
13 mois	29	4	1
14 mois	26	4	0
15 mois	24	3	1
16 mois	23	2	0
17 mois	22	2	0
18 mois	20	2	0
19 mois	17	2	0
20 mois	13	2	0
21 mois	9	2	0
22 mois	7	1	0
23 mois	4	1	0
24 mois	2	1	0

Actuellement, 5 malades du groupe télécobalt - méthyl-hydrazine sont encore en vie : 2 ont un recul d'un an, l'un est en parfait état, l'autre présente une récidive locale et en outre une métastase au niveau de l'omoplate droite ; un autre ayant quinze mois de recul est dans un état grave avec des métastases pulmonaires ; les deux derniers malades ont un recul de vingt et un mois pour l'un, de vingt-quatre mois pour l'autre : ils sont sans symptôme.

RESULTATS GLOBAUX
FACTEURS DE PRONOSTIC

Les deux populations traitées au cobalt et au cobalt associé à la méthyl-hydrazine ne différant pas comme nous l'avons déjà vu, et la survie à six mois étant identique dans les deux lots, nous avons pu étudier sur l'ensemble des 80 cas réunis en un seul groupe, l'influence de certains facteurs sur le pronostic.

A) Délai avant examen et survie

Tableau XV

	Survies de plus de 6 mois
Moins de 3 mois	15/34 (44 %)
De 3 à 5 mois	19/28 (67 %)
6 mois et plus	9/18 (50 %)

La précocité thérapeutique ne semble donc pas être un facteur essentiel du pronostic. Cette notion n'est pas classique, mais P. Denoix, à propos des cancers en général, écrit :

> « ... C'est que la notion de délai n'est que partielle et qu'il faut la compléter, ainsi que nous l'avons précisé à l'Institut Gustave-Roussy, pour aboutir à la notion de rythme évolutif qui associe le temps et la taille en considérant le temps mis pour atteindre une certaine taille. Une petite tumeur qui est restée longtemps petite aura un pronostic favorable, bien que reconnue tard, non parce qu'elle est petite mais parce qu'elle est restée petite longtemps. [14] »

Ainsi peut-on expliquer que le délai qui s'écoule entre le premier symptôme et le moment où le malade vient consulter n'entre pas pour une grande part dans les chances de survie.

B) L'âge au premier examen et la survie

Tableau XVI

	Survies de plus de 6 mois
30 à 44 ans	2/3
45 à 59 ans	15/31 (48 %)
60 à 69 ans	19/36 (52 %)
Plus de 70 ans	7/10 (70 %)

Il semblerait, d'après ces résultats, que le pronostic soit moins mauvais, d'une part chez les sujets très jeunes, et d'autre part chez les sujets de plus de soixante-dix ans. Mais ce sont là de simples constatations personnelles. MM. Ph. Bernard, X. Gellé, C. Lalanne, F. Loisillier, P. Markovits, J.D. Picard et B. Pierquin n'ont trouvé aucune relation entre l'âge du malade et sa survie [3].

C) Siège de la tumeur et survie

Tableau XVII

	Survies de plus de 6 mois
1/3 supérieur	7/16 (43 %)
1/3 moyen	29/54 (53 %)
1/3 inférieur	7/10 (70 %)

Les tumeurs du tiers inférieur semblent avoir un meilleur pronostic que les autres. Mais là encore le nombre de nos cas est trop faible pour attribuer à ces résultats une valeur réelle. Il semble d'ailleurs difficile d'affirmer que telle ou telle localisation est meilleure qu'une autre, les auteurs exprimant souvent des résultats divergents : selon Ph. Bernard et collaborateurs, il n'existe aucune relation nette entre la survie et le siège [3]. Pour L. Dietel, ce sont les cancers du tiers moyen qui ont le plus mauvais pronostic, alors que les tumeurs des tiers supérieur et inférieur ont un pronostic identique [15]. Par contre, Antero Vontilainen et Marja Koulumies estiment que le cancer du tiers moyen semble avoir le moins mauvais pronostic [50]. D'après Hervé, de Liège, les tumeurs localisées au tiers supérieur ont un meilleur pronostic que les autres [18].

D) Histologie et survie

Tableau XVIII

	Survies de plus de 6 mois
Spino-cellulaire	25/51 (49 %)
Glandulaire	1/2
Atypique	15/24 (62 %)
E.O.A. indéterminé	2/3

Là encore, l'insuffisance du nombre de cas ne permet pas d'attribuer à ces chiffres une réelle signification.

E) Stade et survie

Tableau XIX

	Survies de plus de 6 mois
T1 + T2 = 26	14 = 53 %
T3 + T4 = 54	29 = 53 %

Il est classique de considérer le pronostic comme d'autant plus sombre que le stade est plus avancé. Ici, nos résultats sont assez inattendus, et il faudrait admettre que le pronostic d'un T 1 n'est pas meilleur que celui d'un T 3 ou d'un T 4, ce qui est assez surprenant. Mais il faut noter que nous n'avons que deux stades I pour 46 stades III et la comparaison est ainsi rendue difficile. D'autre part, ici encore, il faut peut-être tenir compte du rythme évolutif de P. Denoix [14].

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action d'un agent chimiothérapique radiomimétique en comparant deux séries de malades atteints de cancer de l'œsophage : les uns traités par télécobalthérapie (41 cas), les autres par télécobalthérapie associée au chlorhydrate de p-(N' méthyl-hydrazino-méthyl) N-isopropyl-benzamide (39 cas).

Tous les malades ont été traités au télécobalt en cyclothérapie pendulaire à raison d'une dose de 6.000 r à la tumeur.

La méthyl-hydrazine a été administrée par voie orale ou veineuse à la dose quotidienne de 250 mg et, dans l'ensemble, sa tolérance a été ecceptable.

Cette étude nous permet de conclure à une certaine efficacité de cette association radio-chimiothérapique, puisqu'à un an les pourcentages de survie sont de 18 % pour la série traitée par cette association et de 5 % pour la série traitée par la radiothérapie seule.

Ces résultats, quoique modestes, nous paraissent cependant suffisants pour inciter à poursuivre cette thérapeutique sur une échelle plus importante et pour associer de nouveaux agents cytostatiques à la radiothérapie dans le domaine du traitement des cancers inopérables de l'œsophage.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DESGREZ

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. Alessandri (A. d'), Keel (H.J.), Bollag (W.), Martz (G.). — Erste Klinische erfahrungen mit einem neuen cytostaticum. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1963, 93, n° 29, pp. 1018-1024.)

2. Aron (E.), Groussin (P.). — Etude clinique de l'efficacité anticancéreuse de la méthyl-hydrazine. A propos de 60 malades. (*Rev. Méd. Tours, 6,* pp. 233-239.)

3. Bernard (P.), Gellé (X.), Lalanne (C.), Loisillier (F.), Markovits (P.), Picard (J.D.), Pierquin (B.). — Etude de 229 cas de cancer de l'œsophage thoracique suivis à l'Institut Gustave-Roussy de 1948 à 1955. (*Bulletin du Cancer,* juillet-septembre 1956, *43,* n° 3, pp. 296-330.)

4. Berneis (K.), Kofler (M.), Bollag (W.), Kaiser (A.), Langemann (A.). — The degradation of desoxyribonucleic acid by new tumour inhibiting compounds : the intermediate formation of hydrogen peroxide. (*Experientia,* 1963, *19,* n° 3, pp. 132-133.)

5. Berneis (K.), Bollag (W.), Kofler (M.), Lüthy (H.). — The enhancement of the after effect of ionizing radiation by a cytotoxic methyl hydrazine derivative. (*Europ. J. Cancer,* février 1966, 2, n° 1, pp. 43-49.)

6. Bollag (W.), Grunberg (E.). — Tumour inhibitory effects of a new class of cytotoxic agents : methyl hydrazine derivatives. (*Experientia,* 1963, *19,* pp. 304-305.)

7. Brulé (G.), Schlumberger (J.R.), Griscelli (C.). — La méthyl hydrazine dans le traitement des tumeurs solides. (*Pathologie, Biologie,* 1965, *13,* n° 3-4, pp. 192-197.)

8. *Bulletin de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,* novembre-décembre 1965, *20,* n° 6, pp. 735-766.)

9. Chabannes (Ph.). — Premiers résultats d'un antimitotique nouveau : la « méthyl-hydrazine », dans les hématosarcomes. (*Thèse,* Lyon, 1964.)

10. Chêne (P.). — Remarques sur le cancer de l'œsophage. (*Gazette Méd. de France,* 10 novembre 1962, *69,* n° 21, pp. 3071-3075.)

11. Clément (F.). — La méthyl-hydrazine dans le traitement du myélome multiple et de la maladie de Hodgkin. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift,* 23 octobre 1965, n° 43, pp. 1431-1434.)

12. Cliffton (E.E.), Goodner (J.T.), Bronstein (E.). — Preoperative irradiation for cancer of the oesophagus. (*Cancer,* 1960, *13,* pp. 37-45.)

13. Debray (Ch.), Ségal (S.), Martin (Et.). — Aspects endoscopiques, biopsie et cytologie dans le cancer de l'œsophage, in : *Le cancer de l'œsophage (diagnostic et traitement)*, par G. Candardjis, Ch. Debray, J.L. Lortat-Jacob, R. Mégévand, B. Pierquin, J.C. Rudler, F. Saegesser, P. Veraguth, H. Welti, p. 39-84 (Masson et Cie édit., 1963).

14. Denoix (P.). — Les règles générales du traitement des cancers. (*La Vie Médicale,* décembre 1965, *46,* pp. 1795-1807.)

15. Dietel (L.). — A propos du traitement des cancers de l'œsophage. (*Strahlentherapie,* 1959, *109,* p. 268 ; — Anal. in *Journal de Radiol.,* janvier-février 1960, *41,* n° 12, pp. 21-22.)

16. Guijosa (J.), Baena (L.), Gosalvez (M.), Gonzalez (D.). — Treatment of malignant diseases with the new methyl hydrazine derivative RO 4-6467 (Natulan). (*Medico Surgical Academy,* Madrid, session du 18 mai 1964.)

17. Hartz (P.H.). — The incidence of carcinoma of the œsophagus in the caribbean region and in Venezuela, compared with that of gastric cancer. (*Acta Unio Internat. contra Cancrum,* 1958, *14,* n° 5, pp. 548-553.)

18. Hervé (A.). — Cyclothérapie du cancer de l'œsophage. (*Journ. de Radiol.,* novembre 1959, *40,* n° 11, pp. 656-664.)

19. Higginson (J.), Oettle (A.G.). — Carcinoma of the oesophagus in the South African Bantu. (*Acta Unio Internat. contra Cancrum,* 1958, *14,* n° 5, pp. 554-557.)

20. Hillemand (P.). — Le cancer de l'œsophage. (*Les Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris,* novembre 1960, *1,* n° 11, pp. 819-822.)

21. Huang-Kuo-Chun, Wu Ying-K'ai, Chang Wei. — Le traitement chirurgical des cancers de l'œsophage et du cardia. (*Chinese Medical Journal,* avril 1963, *82,* n° 4, pp. 197-201 ; — Anal. in *La Presse Médicale,* février 1964, *72,* n° 8, p. 489.)

22. Hurst (E.E.). — Malignant tumors in alaskan eskimos : unique predominance of carcinoma of the esophagus in alaskan eskimo women. (*Cancer,* septembre 1964, *17,* n° 9, pp. 1187-1196.)

23. Jacob (P.), Abbatucci (J.S.), Viallaneix (J.P.). — Essais cliniques d'un dérivé de la méthyl-hydrazine et de son association avec la télécobalthérapie. (*Journal Belge de Radiologie,* 1964, *47,* n° 6, pp. 896-905.)

24. Jacob (P.), Abbatucci (J.S.), Robillard (J.). — Résultats comparés du traitement des cancers de l'œsophage par cobalthérapie et radiothérapie à 200 kV. (*Journal de Radiologie et d'Electrologie,* 1964, *45,* n° 1-2, pp. 64-69.)

25. Jacob (P.), Robillard (J.), Abbatucci (J.S.). — Le cancer en Basse-Normandie. (*Revue de Pathologie Générale et de Physiologie Clinique,* janvier 1963, n° 744, pp. 43-64.)

26. Kenis (Y.). — La chimiothérapie des tumeurs solides. (*La Vie Médicale,* décembre 1965, *46,* pp. 1835-1852.)

27. Kenis (Y.), De Smedt (J.), Tagnon (H.J.). — Action du Natulan dans 94 cas de tumeurs solides. (*Europ. J. Cancer,* février 1966, *2,* n° 1, pp. 51-57.)

28. Leborgne (R.), Leborgne (F.), Barlocci (L.). — Cancer of the oesophagus. Results of radiotherapy. (*The British Journal of Radiology,* novembre 1963, *36,* n° 431, pp. 806-811.)

29. Martz (G.). — Premières observations cliniques avec une nouvelle substance antimitotique : la méthyl-hydrazine (« Natulan »). (*Médecine et Hygiène,* octobre 1964, *22,* n° 657, pp. 826-827.)

30. Mathé (G.), Bérumen (L.), Schweisguth (O.), Brulé (G.), Schneider (M.), Amiel (J.L.) et Schwartzenberg (L.). — Essai de traitement par une méthyl-hydrazine, de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies. (*Nouv. Rev. Franç. Hémat.,* mars-avril 1964, *4,* n° 2, pp. 327-329.)

31. Mathé (G.), Bérumen (L.), Schweisguth (O.), Schneider (M.), Amiel (J.L.), Cattan (A.), Schwarzenberg (L.), Brulé (G.). — Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies par une méthyl-hydrazine. Etude portant sur 100 patients. (*La Presse Médicale,* 6 juin 1964, *72,* n° 28, pp. 1641-1644.)

32. Mouchet (A.), Marquand (J.), Guivarc'h (M.). — Cancer de l'œsophage. Réflexions pratiques à propos de 300 cas. (*La Revue du Praticien,* 21 septembre 1965, *15,* n° 24, pp. 3129-3136.)

33. Mousseau (M.), Le Forestier (J.), Barbin (J.), Hardy (M.). — Place de l'intubation à demeure dans le traitement palliatif du cancer de l'œsophage. (*Arch. Mal. App. Digest.,* 1956, *45,* 208 ; — *Ouest Médical,* septembre 1957, *10,* n° 17, pp. 577-579.)

34. Nakayama (K.). — A three-stage operation for carcinoma of the upper and mid-thoracic oesophagus with pre-operative radiation therapy, in : *Tumours of the oesophagus* by N.C. Tanner and D.W. Smithers, pp. 248-254 (Edinburgh and London, E. and S. Livingstone Ltd, 1961).

35. Obrecht (P.), Strickstrock (K.H.), Weibleder (H.). — Klinische und lymphographische verlaufskontrollen bei lymphogranulomatose und retothelsarkom unter behandlung mit Natulan. (*Europ. J. Cancer,* février 1966, *2,* n° 1, pp. 59-68.)

36. Pierquin (B.), Tubiana (M.), Dutreix (J.). — Etude de 54 cas de cancers de l'œsophage thoracique traités par le Bétatron (22 MeV). (*Journ. de Radiol.,* novembre 1958, *39,* n° 11, pp. 725-736.)

37. Rapinel (R.). — Epidémiologie du cancer dans le département du Calvados. (*Thèse,* Rennes, 1962.)

38. Saegesser (F.), Hofstetter (J.). — Traitement chirurgical du cancer de l'œsophage, in : *Le cancer de l'œsophage (diagnostic et traitement)*, par G. Candardjis, Ch. Debray, J.L. Lortat-Jacob, R. Mégévand, B. Pierquin, J.C. Rudler, F. Saegesser, P. Veraguth, H. Welti, pp. 93-122 (Masson et Cie édit., 1963).

39. Schwartz (D.), Denoix (P.), Anguera (G.). — Recherche des localisations du cancer associées aux facteurs tabac et alcool chez l'homme. (*Bulletin du Cancer,* avril-juin 1957, *44,* n° 2, pp. 336-361.)

40. Seymour (E.Q.), Pettit (H.S.). — Pre-operative X ray therapy in cancer of the esophagus. (*Radiology,* novembre 1965, *85,* n° 5, pp. 952-955.)

41. Smithers (D.W.). — Radiotherapy of carcinoma of the oesophagus, in *Tumours of the oesophagus* by N.C. Tanner and D.W. Smithers, pp. 258-271 (Edinburgh and London, E. and S. Livingstone Ltd, 1961).

42. Sta-Cruz (J.Z.). — Cancer of the esophagus in the Philippines. (*Acta Unio Internat. contra Cancrum,* 1958, *14,* n° 5, pp. 545-547.)

43. Steiner (P.E.). — The etiologie and histogenesis of carcinoma of the esophagus. (*Cancer,* mai-juin 1956, *9,* n° 3, pp. 436-452 ; — Anal. in *Index Analyticus Cancerologiae,* avril-juin 1957, *28,* n° 2, p. 306.)

44. Tanner (N.C.). — The surgical treatment of malignant tumours of the oesophagus in : *Tumours of the oesophagus* by N.C. Tanner and D.W. Smithers, pp. 221-247 (Edinburgh and London, E. et S. Livingstone Ltd, 1961).

45. Tanner (N.C.). — Palliative intubation for carcinoma of the oesophagus, in : *Tumours of the oesophagus* by N.C. Tanner and D.W. Smithers, pp. 255-257 (Edinburgh and London, E. et S. Livingstone Ltd, 1961).

46. Thompson (J.). — Historical notes in *Tumours of the oesophagus* by N.C. Tanner and D.W. Smithers (Edinburgh and London, E. et S. Livingstone, 1961, pp. 1-7).

47. Todd (I.D.H.). — Natulan in management of late Hodgkin's disease, other lymphoreticular neoplasms, and malignant melanoma. (*British Medical Journal,* 6 mars 1965, *1,* n° 5435, pp. 628-631.)

48. Tumeurs malignes de l'œsophage, in *Carcinologie*. Collection médico-chirurgicale à révision annuelle. (Editions Médicales Flammarion, pp. 413-427.)

49. Veraguth (P.). — La radiothérapie du cancer de l'œsophage, in *Le cancer de l'œsophage (diagnostic et traitement)*, par G. Candardjis, Ch. Debray, J.L. Lortat-Jacob, R. Mégévand, B. Pierquin, J.C. Rudler, F. Saegesser, P. Veraguth, H. Welti, pp. 138-156 (Masson et Cie édit., 1963).

50. Vontilainen (A.), Koulumies (M.). — Results of radiation therapy of cancer of the oesophagus. (*Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae*, Helsinki, 1965, *54*, n° 1, pp. 40-51.)

51. Wynder (E.L.), Bross (I.J.). — A study of etiological factors in cancer of the esophagus. (*Cancer*, mars-avril 1961, *14*, n° 2, pp. 389-413.)

52. Zeller (P.), Gutmann (H.), Hegedus (B.), Kaiser (A.), Langemann (A.), Muller (M.). — Methylhydrazine derivatives, a new class of cytotoxic agents. (*Experientia*, 1963, *19*, p. 129.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Motifs et buts de la thèse 10

Historique du traitement 12
— *L'intubation œsophagienne palliative* 12
— *Le traitement chirurgical* 13
— *Le traitement radiothérapique* 14
— *Association radio-chirurgicale* 16

Epidémiologie. Facteurs étiologiques 18

Comparaison des deux lots 24

Le traitement 28
— *Traitement par le télécobalt* 28
— *Traitement chimiothérapique : la méthyl-hydrazine* 30

Résultats comparés 36
I. — Résultats immédiats 36
II. — Résultats à distance. Survie 38

Résultats globaux. Facteurs de pronostic 43

Conclusions 47

Bibliographie 49

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]